



TITLE:

細胞性免疫能よりみた膀胱癌の浸潤度について

AUTHOR(S):

山本, 憲男

CITATION:

山本, 憲男. 細胞性免疫能よりみた膀胱癌の浸潤度について. 泌尿器科紀要 1978, 24(4): 295-306

ISSUE DATE:

1978-04

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/122201>

RIGHT:

細胞性免疫能よりみた膀胱癌の浸潤度について

山口大学医学部泌尿器科学教室（主任：酒徳治三郎教授）

山 本 憲 男

RELATIONSHIP BETWEEN THE TUMOR STAGE
AND CELLULAR IMMUNOCOMPETENCE IN THE
PATIENTS WITH BLADDER CARCINOMA

Norio YAMAMOTO

*From the Department of Urology, Yamaguchi University School of Medicine**(Chairman: Prof. J. Sakatoku, M. D.)*

The relationships between host immunocompetence in 63 patients with bladder carcinoma ($Me=64$ years old) and tumor stage, tumor grade, as well as three years survival have been studied. The host immunocompetence was investigated by the following methods: the first was a delayed cutaneous hypersensitivity test using 2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB) test, the second one was a tuberculin (PPD) test, the third was degree of blastogenesis of lymphocytes *in vitro* using phytohemagglutinin (PHA-P), and the forth was peripheral lymphocyte counts. The 63 carcinoma cases consisted of 47 cases of transitional cell carcinoma, 4 of squamous cell carcinoma, 7 of undifferentiated carcinoma, 1 of adenocarcinoma, and 4 unknown cases. According to Jewett and Marshall's staging and AFIP's grading, the 63 carcinoma cases were divided into: 26 cases of stage A, 14 of stage B, 11 of stage C, and 12 of stage D; 7 cases of grade I, 25 of grade II, 16 of grade III, 8 of grade IV, and 7 unknown cases.

In the control groups with benign diseases, the DNCB tests were positive in all 22 cases ($Me=60$), the degree of blastogenesis of lymphocytes had a mean value of 60% in 10 cases ($Me=35$), and peripheral lymphocyte counts had a mean value of 2,100/mm in 23 cases ($Me=48$). The correlations of tumor stage with the DNCB test, the PPD test, and the degree of blastogenesis of lymphocytes were highly significant ($P<0.01$) when calculated by chi-square test. But the correlation of tumor stage with peripheral lymphocytes was not significant. Concerning tumor grade, the correlations of tumor grade with the PPD test, and the degree of blastogenesis of lymphocytes were highly significant ($P<0.01$). The correlation of tumor grade with DNCB test was significant ($p<0.02$), but the correlation of tumor grade with peripheral lymphocytes was not significant.

The correlations of peripheral lymphocyte counts with DNCB test and PPD test showed $P<0.02$ and $P<0.01$, respectively, by *t*-test. The correlation of the degree of blastogenesis of lymphocytes with the DNCB test showed $P<0.01$ as calculated by *t*-test, but the relationships between degree of blastogenesis of lymphocytes and PPD test was not significant.

There were 20 deaths and 9 recurrences of bladder carcinoma during the follow-up period of 36 months. Sixteen patients survived the period without evidence of recurrence. Impaired immunocompetence was outstanding in the 20 dead patients. The DNCB test was negative in 84% of them ($P<0.01$), the PPD test was negative in 89% of them ($P<0.05$), the value of degree of blastogenesis of lymphocytes was less than 50% in all ($P<0.05$), and the value of peripheral lymphocyte counts was less than 1,000/mm in 30% of them (not significant). The relative number of impaired host immunocompetence cases among the recurrence group and the group without evidence of recurrence was not significantly different.

緒 言

細胞性免疫能が immunological surveillance として悪性腫瘍の発生やその進展に阻止的に働いていることが指摘されている。事実、最近各種の悪性腫瘍患者において、その病勢の進行とともに細胞性免疫能が低下していることが報告されている¹⁻⁴⁾。

著者は膀胱癌63例について、遅延型過敏反応の一つである DNCB 皮膚試験（以下 DNCB テストと略す）、ツベルクリン皮内試験（以下 PPD テストと略す）および PHA によるリンパ球幼若化率を測定した。これらの指標による担癌生体の細胞性免疫能と癌腫の浸潤度、悪性度、36カ月予後などの関係について統計学的検討を加えたので報告する。またあわせて、かかる細胞性免疫能の測定が、術前の検査として有用であると思われた2, 3の興味ある症例を示す。

研 究 材 料

1) 膀胱癌症例

対象は膀胱癌患者63例で、男子51例、女子12例であった。年齢分布は29歳より81歳にわたり、年齢の中央値は64歳であった（Table 1）。組織学的分類では移行上皮癌47例、扁平上皮癌4例、未分化癌7例、腺癌1例、不明4例であった（Table 2）。Jewett-Marshall^{5,6)}

Table 1. Materials.

63 patients with bladder cancer	
Male: 51 (29~80 years of age)	
Female: 12 (53~81 years of age)	
Me. 64 years of age	

Table 2. Histological classification.

	M.	F.	T.*
Transitional C.	39	8	47
Squamous C.	3	1	4
Undiff. C.	5	2	7
Adenocarcinoma	1	0	1
Unknown	3	1	4
Total	53	12	63

* M: male, F: female, T: total

Table 3. Distribution of stage and grade.

Stage Grade	A	B	C	D	Total
I	7	0	0	0	7
II	16	2	3	4	25
III	2	1	3	0	16
IV	0	0	5	3	8
Unknown	1	1	0	5	7
Total	26	14	11	12	63

Table 4. Composition of control groups.

	DNCB	PPD	Blast.*	lymph.**
Stone	9	9	2	10
BPH	10	9	0	4
Neurogenic Bladder	2	1	0	2
Urethral stricture	1	1	0	1
Heath	0	5	8	0
Others				6
Total	22	25	10	23

*: Degree of blastogenesis of lymphocytes

**: Peripheral lymphocyte count

Table 5. Age distribution in control groups.

	DNCB	PPD	Blast. lymph.	
2nd decade	1	5	3	2
3rd decade	2	3	5	7
4th decade	2	2	2	6
5th decade	4	4	0	4
6th decade	2	2	0	0
7th decade	10	8	0	2
8th decade	1	1	0	2
Me	66	55	35	48

による癌腫の浸潤度分類によるとA群26例、B群14例、C群11例、D群12例であった。AFIP⁷⁾分類による悪性度の分類ではI群7例、II群25例、III群16例、IV群8例、不明7例であった（Table 3）。

2) 対 照 例

対照群として健康人および非癌患者をえらんだ。その疾患および年齢の内訳は Table 4, 5 に示す通りである。DNCB テスト施行群は22例で年齢分布は25歳より81歳までで中央値は66歳であった。PPD テスト施行の対照群は25例で年齢分布は25歳より81歳までで中央値は55歳であった。リンパ球幼若化率の測定の対照群は28歳より45歳までの10例で、その中央値は35歳であった。末梢血リンパ球数の絶対値は23例の非癌患者より計算し、年齢分布は25歳より86歳まででその中央値は48歳であった。

研 究 方 法

1) DNCB テストおよび PPD テスト

2,4-dinitrochlorobenzene の0.1%アセトン溶液を使用した。その方法および判定法は設楽⁸⁾の方法に準じた。PPD テストは日本 BCG 製造 K.K. の一般診断用を使用した。両者ともその詳細については他者⁹⁾に譲る。

2) PHA 添加によるリンパ球幼若化率の測定

肘静脈よりヘパリン加（10~20 u/ml）末梢血を約10 ml 採取し滅菌試験管に移す。リンパ球の分離方法は Ficoll-Isopaque 遠心分離法により分離した。すな

わち採血した血液 10 ml に生理的食塩水 10 ml を加えてよく攪拌する。無菌遠沈管に Lymphoprep (Ny-gard 社) 約 3 ml を入れ、上記の血液 6 ml をゆるやかに重層する。1,500 rpm で30分間遠心をおこない、Lymphoprep と血液との境界域にある lymphocyte-rich plasma を分離し、Hanks 液 (Difco 社) を加えて 800~1,000 rpm で15分間の遠心を2回おこない、リンパ球を洗滌する。TC-Medium 199 (千葉血清): 仔牛血清 (Gibco 社) を 4:1 に混合し、 NaHCO_3 で pH を 7.2~7.4 に調整して培養液とした。この培養液の中に採取したリンパ球が 1×10^6 個/ml の割合になるように混合し、同時に PHA-P (Difco 社) を培養液 1 ml に対して $10 \mu\text{g}$ 加え、炭酸ガス培養器で 37°C , 72 時間培養した。幼若化率の算定は、培養後 Hanks 液、ヘマセルにて洗滌後ライト染色をおこない、油浸レンズ ($\times 1,000$) でリンパ球 1,000 個を数え、ピロニン好性で核小体 1 個以上を有するリンパ球を幼若化細胞とみなし、小型リンパ球との比をもって幼若化率とした。

3) 末梢血リンパ球数の測定

末梢血の白血球数にリンパ球分画 (%) を乗じて得た数を末梢血リンパ球絶対数とした。原則として初診時第一回目の末梢血検査結果をデータとしてとった。

成 績

1) 対 照 群

DNCB テストを施行した22例中全例の100%が陽性を示した。70歳以下では(++)~(###)の例がほとんどであるのに対し、70歳以上では(+)のしめる割合が多くなり、加齢とともにいくぶん反応性が低下することがうかがえる (Fig. 1)。

PPD テストでは各年代で10~75%の陰性者が認め

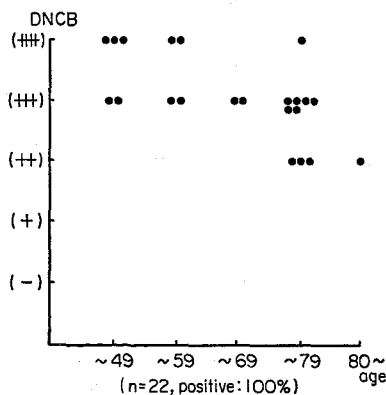


Fig. 1. Relationship between DNCB test and age distribution in the non-malignant patient group.

られ、全体では25例中7例の28%が陰性を示した (Fig. 2)。

リンパ球 幼若化率は10例で症例が少なく年齢との

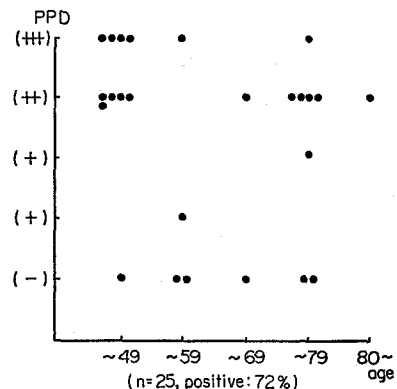


Fig. 2. Relationship between PPD test and age distribution in the non-malignant patient group.

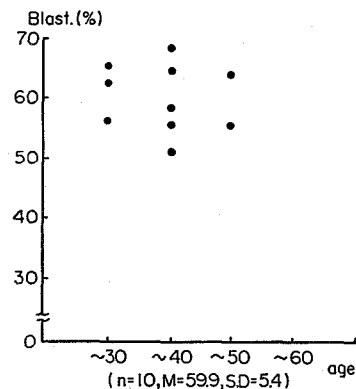


Fig. 3. Relationship between degree of blastogenesis of lymphocytes and age distribution in the non-malignant group.

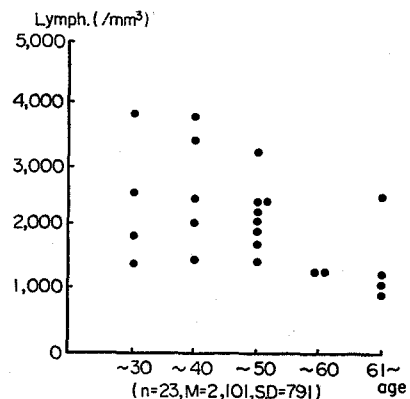


Fig. 4. Relationship between peripheral lymphocyte count and age distribution in the non-malignant group.

関係は不明である。測定値は51~68%で、平均値は $59.9 \pm 5.4\%$ であった (Fig. 3)。

末梢血リンパ球数の絶対数は平均値で $2,101 \pm 791/\text{mm}^3$ であった (Fig. 4)。

2) 浸潤度との関係

a) 浸潤度と DNCB テスト (Fig. 5)

対照群およびA群の26例は全例陽性、B群の14例中11例の79%が陽性であるのに対して、C群の10例中9例の90%が陰性、D群の12例中10例の83%が陰性を示した。 χ^2 検定で浸潤度と DNCB テストの成績の間には $\chi^2=70.3$ で $P<0.01$ となる有意の相関性が認められた。

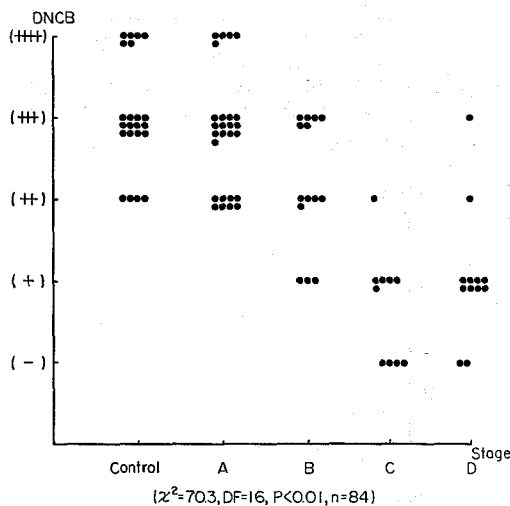


Fig. 5. Relationship between tumor stage and DNCB.

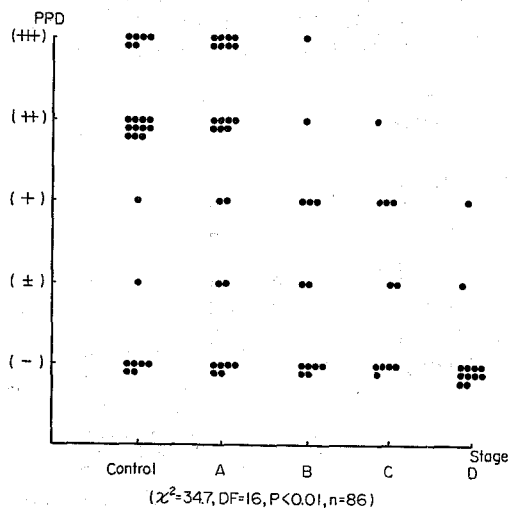


Fig. 6. Relationship between tumor stage and PPD.

b) 浸潤度と PPD テスト (Fig. 6)

対照群で72%が陽性、A群の25例中17例の68%が陽性、B群の13例中5例の38%が陽性であるのに対して、C群の13例では7例の54%が陰性、D群の12例中11例の92%が陰性を示した。 $\chi^2=34.7$ で $P<0.01$ となり有意の相関性が認められた。

c) 浸潤度とリンパ球幼若化率 (Fig. 7)

リンパ球幼若化率の平均値は対照群で、 $59.9 \pm 5.4\%$ 、A群の7例で $57.0 \pm 4.3\%$ 、B群の5例で $52.4 \pm 0.9\%$ 、C群の4例で $32.8 \pm 8.3\%$ 、D群の5例で $34.0 \pm 8.8\%$ であった。分散分析をおこない $F=62.2$ となり、 $P<0.01$ と高い相関性が認められた。

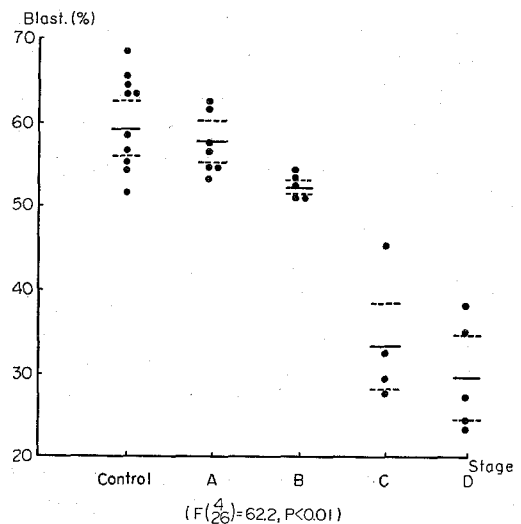


Fig. 7. Relationship between tumor stage and degree of blastogenesis by PHA.

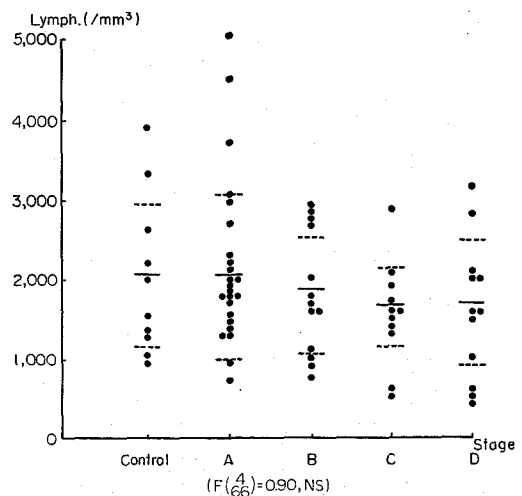


Fig. 8. Relationship between tumor stage and peripheral lymphocyte count.

d) 浸潤度と末梢血リンパ球 (Fig. 8)

末梢血リンパ球数の平均値は対照群で $2,101 \pm 791/\text{mm}^3$ で、A群の24例では $2,163 \pm 1,054/\text{mm}^3$ 、B群の13例では $1,981 \pm 745/\text{mm}^3$ 、C群の11例では $1,711 \pm 573/\text{mm}^3$ 、D群の12例では $1,699 \pm 897/\text{mm}^3$ となり、 $F=0.902$ で浸潤度と初診時の末梢血リンパ球数の絶対値との間には有意の相関性は認められなかった。

3) 悪性度との関係

a) 悪性度と DNCB テスト (Fig. 9)

腫瘍の悪性度と DNCB テストとの関係についてみると、対照群の22例および Grade I 群の7例では100%が陽性であった。Grade II 群の24例中18例の75%が陽性であった。これに対して Grade III 群の16例では5例の31%が陰性、Grade IV 群の8例では6例の75%が陰性であった。 $\chi^2=31.2$ で $P<0.02$ となり悪性度と DNCB テストの間には有意の相関性が認められた。

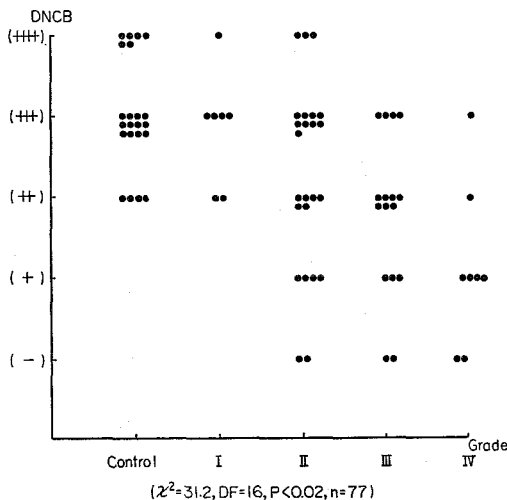


Fig. 9. Relationship between tumor grade and DNCB.

b) 悪性度と PPD テスト (Fig. 10)

対照群では72%が陽性、Grade I 群では7例中5例の71%が陽性、Grade II 群の25例中12例の48%が陽性であるのに対して、Grade III 群の14例では10例の71%が陰性、Grade IV 群の8例中5例の63%が陰性を示した。 $\chi^2=42.6$ となり $P<0.01$ で有意の相関性が認められた。

c) 悪性度とリンパ球幼若化率 (Fig. 11)

悪性度と PHA によるリンパ球幼若化率との関係では、浸潤度と同様に、悪性度の進行とともに幼若化率は低下する傾向にある。リンパ球幼若化率の平均値は

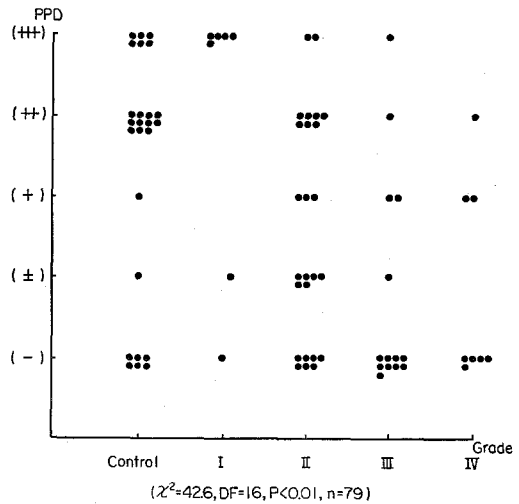


Fig. 10. Relationship between tumor grade and PPD.

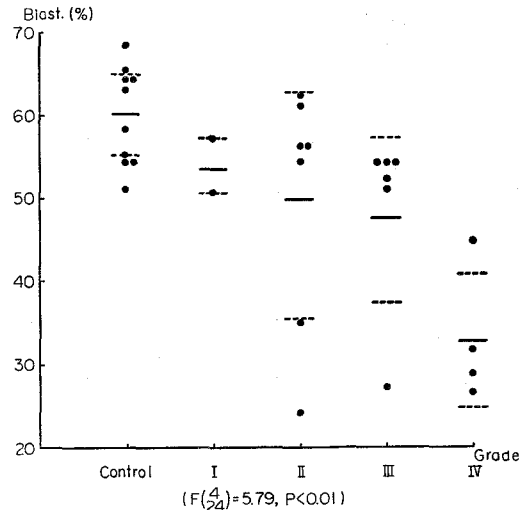


Fig. 11. Relationship between tumor grade and degree of blastogenesis by PHA.

Grade I 群の2例で $54.0 \pm 4.2\%$ 、Grade II 群の7例で $49.7 \pm 14.5\%$ 、Grade III 群の6例では $48.2 \pm 10.4\%$ 、Grade IV 群の4例では $32.8 \pm 8.3\%$ となり、 $F=5.79$ で $P<0.01$ となり、高い有意の相関性が認められた。

d) 悪性度と末梢血リンパ球数 (Fig. 12)

悪性度と末梢血リンパ球数の間には $F=1.49$ となり、浸潤度の場合と同様に相関性は認められなかった。

4) 遅延型過敏反応、リンパ球幼若化率および末梢血リンパ球数の相互関係

a) DNCB テストとリンパ球幼若化率 (Fig. 13)

DNCB テストで陰性を示した8例において、リン

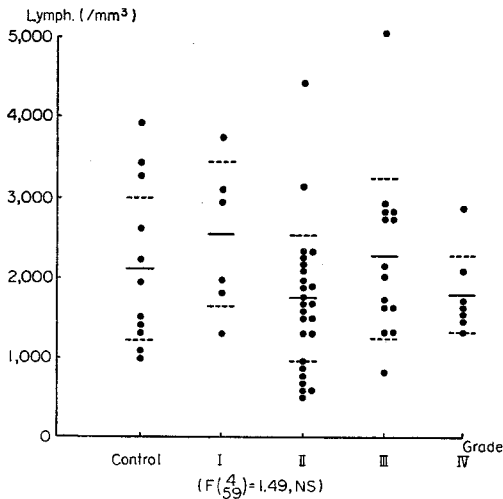


Fig. 12. Relationship between tumor grade and peripheral lymphocyte count.

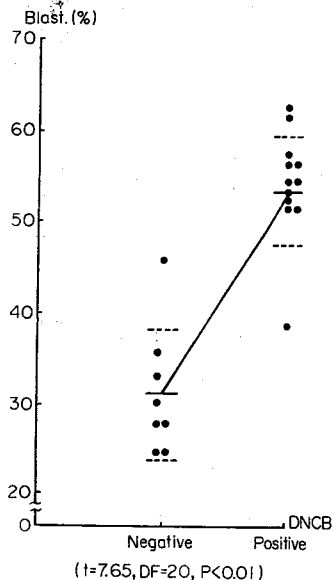


Fig. 13. Relationship between DNCB and degree of blastogenesis by PHA.

パ球幼若化率の平均値は $30.3 \pm 7.0\%$ であった。これに対し DNCB テストで陽性を示した14例ではその平均値は $53.5 \pm 5.7\%$ であった。t 検定にて $t=7.65$ となり $P<0.01$ で DNCB テストの成績とリンパ球幼若化率との間には有意の相関性が認められた。

b) PPD テストとリンパ球幼若化率 (Fig. 14)

PPD テストで陰性を示した10例についてみると、リンパ球幼若化率が50%以上の高値を示した例が5例で、逆に50%以下の値を示した例が5例となり、PPD テストで陰性の場合にリンパ球幼若化率は正常な場合と低下している場合があることがうかがわれる。PPD

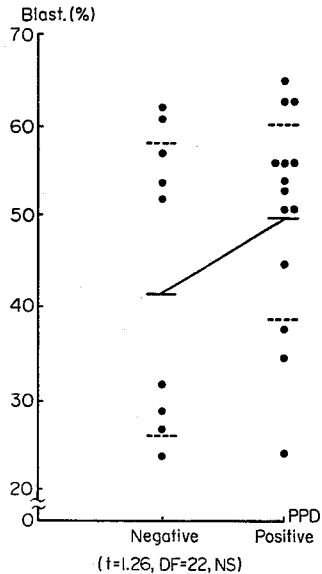


Fig. 14. Relationship between PPD and degree of blastogenesis by PHA.

テスト陰性の10例でリンパ幼若化率の平均値は $42.2 \pm 16.2\%$ であった。PPD テストで陽性を示した14例ではリンパ球幼若化率の平均値は $50.1 \pm 11.8\%$ であった。t 検定で $t=1.26$ となり、PPD テストの成績とリンパ球幼若化率の間には相関性は認められなかった。

c) DNCB テストと末梢血リンパ球数 (Fig. 15)

DNCB テストで陰性を示した24例について、末梢血リンパ球数の平均値は $1,589 \pm 776/\text{mm}^3$ であった。これに対して DNCB テストで陽性を示した45例ではその平均値は $2,149 \pm 953/\text{mm}^3$ であった。t 検定にて

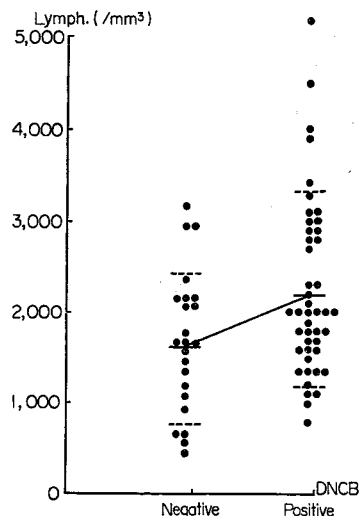


Fig. 15. Relationship between DNCB and peripheral lymphocyte count.

$t=2.39$ で $P<0.02$ となり, DNCB テストの成績と初診時の末梢血リンパ球数の間には有意の相関性が認められた.

d) PPD テストと末梢血リンパ球数 (Fig. 16)

PPD テストで陰性を示した 33 例において, 末梢血リンパ球数の平均値は $1,528 \pm 664/\text{mm}^3$ であった. これに対して PPD テストで陽性を示した 31 例ではその平均値は $2,204 \pm 832/\text{mm}^3$ であった. $t=3.49$ となり $P<0.01$ であった. よって PPD テストの成績と初診

時の末梢血リンパ球数の間には有意の相関性があると考えられる.

5) 手術適応, 36 カ月予後と宿主細胞性免疫能

ここでは宿主の細胞性免疫能と治療および 36 カ月予後との関連について述べる. ただし, 便宜上リンパ球幼若化率は 50 % 以下を, 末梢血リンパ球数は $1,000/\text{mm}^3$ 以下の症例を陰性例として取り扱った.

a) 手術適応と宿主免疫能 (Table 6)

膀胱全摘除術を受けた 18 例の浸潤度別の内訳は, D 群 2 例, C 群 8 例, B 群 7 例であった. D 群の 2 例では DNCB テストが 50 %, PPD テストが 0 %, リンパ球幼若化率が 100 % 陰性であり, 36 カ月予後では 2 例とも死亡している. C 群の 8 例では DNCB テストで 86 %, PPD テストで 63 %, リンパ球幼若化率が 100 % が陰性を示している. 36 カ月予後では 3 例が死亡, 1 例に再発がみられた. B 群 7 例では DNCB テスト 29 %, PPD テスト 57 %, リンパ球幼若化率 0 % であり, 死亡例, 再発例はみられなかった.

膀胱部分切除術を受けた 11 例の浸潤度別の内訳は D 群 1 例, C 群 2 例, B 群 4 例, A 群 5 例であった. C, D 群では DNCB テスト, PPD テスト, リンパ球幼若化率で陰性例のしめる割合は A, B 群に比して高く, また予後も C, D 群 3 例とも死亡であるのに対して, A, B 群では良好である.

TUR を受けた 12 例の浸潤度別の内訳は, B 群 3 例, A 群 9 例であった. A, B 群とも DNCB テスト, リンパ球数で陰性を示す例は 0 % であるが, PPD テスト, リンパ球幼若化率で B 群の方が陰性の割合が高

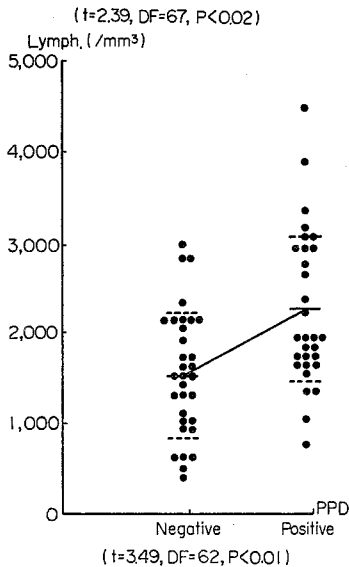


Fig. 16. Relationship between PPD and peripheral lymphocyte count.

Table 6. Interrelationship among therapy, 36-month prognosis and impaired host immunocompetence.

Therapy	Case	Stage	DNCB	PPD	Blast.	lymph.	36m-prognosis
Total cystectomy	18	D2	1/2 (50)	0/2 (0)	2/2 (100)	0/2 (100)	**
		C8	6/7 (86)	5/8 (63)	3/3 (100)	0/8 (0)	***+-----
		B7	2/7 (29)	4/7 (57)	0/3 (0)	0/7 (0)	---
Partial cystectomy	11	D1	1/1 (100)	1/1 (100)		0/1 (0)	*
		C2	2/2 (100)	1/2 (50)	2/2 (100)	0/2 (0)	**
		B4	2/4 (50)	4/4 (100)	0/2 (0)	0/4 (0)	-----
		A5	0/5 (0)	3/5 (60)	0/1 (0)	0/6 (0)	-----
TUR	12	B3	0/3 (0)	2/3 (67)	1/2 (50)	0/3 (0)	++-
		A9	0/9 (0)	1/8 (13)	0/1 (0)	0/7 (0)	++-----
TUFB	12	A12	0/12 (0)	4/12 (33)	1/7 (14)	0/11 (0)	+++=====
Palliation	10	D8	7/8 (88)	8/8 (100)	2/2 (100)	3/8 (38)	*****
		C1	1/1 (100)	1/1 (100)		1/1 (100)	*
		B1	0/1 (0)	1/1 (100)		1/1 (100)	*

() ; Impaired case %, * ; Death, + ; Recurrence, - ; No recurrence

Table 7. Relationship between 36-month prognosis and impaired host immunocompetence.

36M-prognosis	No.Pts	DNCB (%)	PPD (%)	Blast. (%)	lymph. (%)
Death	20	16/19(84)**	17/19(89)*	7/7(100)*	6/20(30)
Recurrence	9	1/9(11)	4/8(50)	3/6(50)	1/9(11)
No recurrence	16	1/16(6)	7/16(44)	1/7(14)	0/15(0)
Unknown	2	1/2(50)	0/2(0)		0/2(0)
Follow-up	16	3/16(19)	7/15(47)	1/9(11)	1/15(6)
Total	63	22/62(35)	35/60(58)	12/29(41)	8/61(13)

(): Impaired case % ** P<0.01 * P<0.05

くなっている。予後ではA, B群とも2例の再発がみられている。

TUFBを受けた12例ではDNCBテストで陰性は0%, PPDテストで33%, リンパ球幼若化率で14%, リンパ球数で0%がそれぞれ陰性であり, 3例に再発がみられた。

姑息的治療を受けた10例の浸潤度別の内訳はD群8例, B群1例, C群1例であった。DNCBテストで80%, PPDテストで100%, リンパ球幼若化率で100%, リンパ球数で50%がそれぞれ陰性を示し, 各検査で陰性のしめる割合が他の治療法に比して最も高くなっている。予後では10例すべてが死亡している。

b) 36カ月予後と宿主細胞性免疫能 (Table 7)

36カ月以内に死亡した症例は20例であった。死亡群でのDNCBテストをおこなってから死亡までの期間では2カ月より17カ月までで, 平均8.75カ月で死亡している(初診より死亡までの期間は2カ月より15年におよぶ)。DNCBテストは19例中16例の84%, PPDテストは19例中17例の89%, リンパ球幼若化率は7例中7例の100%, 末梢血リンパ球数は20例中6例の30%がそれぞれ陰性を示した。

36カ月以内に再発のみられた9例ではDNCBテストで11%, PPDテストで50%, リンパ球幼若化率で50%, リンパ球数で11%がそれぞれ陰性を示した。これに対して36カ月以内に再発のみられなかった16例についてはDNCBテストで6%, PPDテストで44%, リンパ球幼若化率で14%, リンパ球数では0%がそれぞれ陰性を示した。死亡群, 再発群および非再発群を比較すると, いずれの検査でも陰性例のしめる百分率はこの順序で小さくなっていることがわかる。統計学的検索では再発群と非再発群の間に陰性者のしめる割合に有意差は認められなかった。しかし死亡群では再発群, 非再発群に比べてDNCBテストで陰性者のしめる割合は $P<0.01$ の有意差をもって, PPDテストおよびリンパ球幼若化率では陰性者のしめる割合は $P<0.05$ の有意差をもって高率であった。

その他追跡不能が2例, 36カ月に満たない症例が16例あった。

6) 症 例

ここで術前の細胞性免疫能の測定が手術適応の決定や浸潤度の推定に有用であった2, 3の興味ある症例を報告する。

症例1. 78歳. 女子.

1972年5月に膀胱部分切除術および5,000 Rの線照射を受けている。この時点での病理組織学的診断は移行上皮癌のStage A, Grade IIであった。以後1974年12月までに10数回の経尿道的電気凝固術を受けている。1975年以降は再三の膀胱鏡的検査, 生検でも再発は認められなかったが同年7月の免疫学的指標ではDNCBテスト(-), PPDテスト(-), リンパ球幼若化率24%, 末梢血リンパ球数1,638/mm³であった。同年10月に感冒に罹患したことから偶然に肺転移が発見され, 1976年7月に死亡した。本症例は膀胱内に腫瘍はなく, 各種細胞性免疫能が低下しているため不思議に思っていたところ肺転移を指摘された興味ある症例であった。

症例2. 61歳. 女子.

1974年9月の入院時の膀胱鏡所見では三角部を中心にした乳頭状の腫瘍であった。術前の免疫学的指標ではDNCBテスト(-), PPDテスト(-), リンパ球数1,500/mm³であった。同年10月に膀胱全摘除術を試みたが骨盤内周囲組織への浸潤と所属リンパ節への転移が強く, 回腸導管の造設のみに終わった。本症例は膀胱鏡所見から想像される以上の周囲組織への浸潤が強く, 免疫学的指標がこのことを示していた点で興味深い。

症例3. 56歳. 男子.

1974年9月初診。同年10月膀胱全摘除術と回腸導管造設術をおこなった。術前の免疫学的指標ではDNCBテスト(卅), PPDテスト(卅), リンパ球数2,700/mm³であった。摘出標本では左尿管口近くに母指頭大の乳頭状腫瘍を認め組織学的検索ではStage B₁と

判定された。1978年現在臨床的に再発の症候なく生存中である。

症例4. 56歳. 男子.

1975年1月初診. 同年1月膀胱全摘除術と直腸膀胱造設術を受けた. 術前の免疫学的指標は DNCB テスト (卅), PPD テスト (卅), リンパ球幼若化率51%, 末梢血リンパ球数 $1,683/\text{mm}^3$ であった. 術前の膀胱鏡所見では右尿管口周辺に小指頭大の多発性乳頭状腫瘍を認めた. 組織学的検索からは Stage A と判定された. 53年現在生存中である. 症例3, 4は術前の免疫学的指標からは, 必ずしも膀胱全摘除術を必要とする症例ではなかったのではないかと考えられる.

考 察

担癌生体において PPD テスト¹⁰⁾, DNCB テスト^{1,3,9)}, 末梢血リンパ球の PHA 刺激による幼若化率^{4,11,12)}, などの非特異的細胞性免疫能が低下することは広く認められつつある. 本邦でも胃癌^{3,4)}, 子宮癌¹²⁾, などで癌腫の浸潤度と宿主細胞性免疫能との間に相関性のあることが報告されている. しかしながら泌尿器科領域におけるこの種の研究は比較的少なく膀胱癌では西尾¹³⁾, 森永¹⁴⁾の報告がみられるにすぎない. 遅延型過敏反応の一つである DNCB テストはリンパ球幼若化率を測定するのに比較して実験手技が簡単で臨床応用も容易である. しかし本邦では DNCB テストの成績と膀胱癌の浸潤度との関連について述べた論文は少なく, 著者らの報告などがあるにすぎない⁹⁾. 以下研究方法および成績について文献的考察を加えながら検討を加える.

1) 研究方法について

a) 対象および対照群について

対象群の浸潤度分類の際, 経尿道的電気凝固術で簡単に処置ができた小さな乳頭状癌の症例は組織学的な実証がなくても Stage A としてあつかった. これはわれわれの経験では Stage A であるとしてほぼ間違いないものと判断したからである.

対照群では同一人物ですべての免疫学的指標を施行しえなかった場合があり, とくに PPD テストのみで DNCB テストがおこなえなかった例が多かった.

b) 採血および判定の時期について

DNCB テストは原則として入院時すぐ感作をおこなったが, 誘発および判定の時期が手術の関係でやむなく術後になった症例が数例みられた. これは生体に手術侵襲が加わるとステロイドホルモンの分泌が亢進して免疫抑制的に働くこと¹⁵⁾, また術後の各種の抗生剤などの薬剤の影響を考えさせて必ずしも好ましい

ものではなかった. PPD テストの感作は原則として DNCB テストの誘発時に併せておこない, DNCB テストと同じ日時に判定した. リンパ球幼若化率の測定のための採血はできるだけ術前に, しかも DNCB テストの時期と同じになるように採血をおこなったが, 術後に採血した数例も含まれている. これは上述のような理由および腫瘍の摘出により担癌生体の免疫能が亢進する^{4,13)}ことが考えられるためできるだけ術前におこなうべきであると考えられる.

2) DNCB テストについて

DNCB 塗布によるアレルギー性接触性皮膚炎の発生機序に関しては多くの報告がある^{16,17,18)}. 表皮に塗布された DNCB は塗布3時間後にはすでに表皮全体と真皮内に入し, 48時間後には角層により多く認められるようになる¹⁷⁾. 真皮のマクロファージは DNCB 塗布後1~3日で, 表皮と DNCB の protein-hapten metabolite conjugate を摂取し, 次いで局所リンパ節に移行して投与後7日目前後になると局所リンパ節に大型のピロニン好性細胞が増えてくる¹⁸⁾. 誘発時に再び低濃度の DNCB 液を塗布して48時間目に現われてくる皮膚の変化をもって細胞性免疫能の指標として利用しうるものと考えられている. 森川¹⁹⁾は遅延型アレルギーを感作の成立とその発現との2つの段階に分けて解析し, 両者とも強く T-cell に依存する現象であるとしている.

泌尿器科領域での癌腫の浸潤度と DNCB テストによる細胞性免疫能との関係について Catalonia ら²⁰⁾は膀胱癌33例で $P < 0.01$, 腎癌で $P < 0.05$ であったが前立腺癌ではあまり相関性が認められなかったとしている. 著者の膀胱癌63例と DNCB テストとの関係では, 浸潤度および悪性度ともに $P < 0.01$ なる関係が認められた. 非癌患者での DNCB テストは, Catalonia らは60歳より80歳までの49人中46人の96%が陽性を示したとしているが²⁰⁾, 川崎¹²⁾は59歳以下の症例では100%陽性であったが80歳以上では36.7%が陽性を示したにすぎず, 60歳以上では DNCB テストで陰性者のしめる割合は59歳以下に比べて有意に増加すると報告している. 著者の対照非癌患者22例では DNCB テストの反応の程度は年齢とともにいく分低下する傾向はみられたが $Me = 66$ 歳でなおかつ100%が陽性を示した. DNCB テストの判定規準は設案の方法⁹⁾に準じて判定したが, 紅斑に浮腫もしくは硬結を伴った変化以上の症例を陽性とする報告が多い. 浮腫または硬結を伴う場合が反応局所の皮下組織に円形細胞浸潤が多いといわれている. しかしながら臨床的に皮膚パッチテストで硬結を伴っているか否かの判定

は、判定者の主観が入りやすい点があるのでもう少し客観的に皮膚の変化を測定し判定するような方法が望まれる。

3) PPD テストについて

PPD テストは本来結核アレルギーを検索する手技として用いられたものであり、健康成人においてもBCG 接種の有無にかかわらず100%陽性を示すものではない。諸家の報告によると健康成人で60~90%が陽性であったと報告している^{10,21)}。癌腫との関連では岩森¹⁰⁾によると癌患者223例のうち17.5%が陰性を示し、これら陰性群のなかで術後陽転した例では予後良好な例が多かったとしている。著者の成績では対照非癌患者22例で72%が陽性を示したのに対して膀胱癌63例では46%が陰性を示した。またPPDテストの成績は膀胱癌の浸潤度、悪性度の進行とともに陰性者が増える傾向にあり、統計学的に両者の間に $P<0.01$ なる相関性が認められた。しかしながら著者はPPDテストよりもDNCBテストの方が非癌患者で陰性例が少ないという点ですぐれていると考えている。

4) リンパ球幼若化率について

ヒトリンパ球はその発生および機能のうえから胸腺由来リンパ球(T-cell)と骨髄由来リンパ球(B-cell)に分けることが知られている²²⁾。T-cellのマーカーとして現在では臨床的研究には次の2つが広く用いられている。①ヒツジ赤血球とのロゼット形成(E-RFC)、②PHA添加培養で幼若化をきたすリンパ球である。後者のPHA添加培養については測定手技上の点で①幼若化細胞の出現率を形態学的方法にて測定する方法と② ^3H -thymidineの取り込みをもって定量化する方法がある。それぞれ手技、コスト、時間の点で一長一短はあるが、最近では大量の検体を処理でき、より客観的なデータを得るという点で②の方法を用いた報告が多い。三輪ら¹¹⁾はPHA添加培養後1,000個のリンパ球を数えて細胞径が $8\times 8\mu$ 以上の中大リンパ球の出現頻度を調べ、健康人では65%であったのに対して悪性腫瘍患者群では36.9%と有意に低下しており、とくに胃癌の進行度と良く相関したと報告している。著者は膀胱癌患者で22例のリンパ球幼若化率を、また8例でE-RFCの測定をおこなった。リンパ球幼若化率は浸潤度、悪性度の進行とともに低下する傾向があり、統計学的に両者の間に $P<0.01$ の相関性が認められた。また少数であるがE-RFCも浸潤度、悪性度の進行とともに低下する傾向が認められた。Catalonaら^{23,24)}は膀胱癌20例において ^3H -thymidineの取り込みおよびE-RFCを測定し、浸潤度との間に $P<0.01$ なる相関性を認めたと報告している。西尾¹³⁾は膀胱癌50例

において ^3H -thymidineの取り込みを調べた結果、悪性度との間に $P<0.01$ なる相関性があり、浸潤度との間にも有意の相関性を認めたと報告している。

5) 末梢血リンパ球数について

末期の癌患者において末梢血リンパ球数の減少することはよく経験するところである。Riesco²⁵⁾は子宮癌、乳癌など589例の悪性腫瘍患者について末梢血リンパ球数を調べ、リンパ球数 $1,000/\text{mm}^3$ 以下の症例の5年生存率は15%にすぎないが、リンパ球数 $1,000\sim 2,000/\text{mm}^3$ の症例では5年生存率は31%となり、リンパ球数の多い症例ほど予後良好であったとしている。Aminら²⁶⁾は膀胱癌193例について調べ、リンパ球数 $1,000/\text{mm}^3$ 以上を示した症例の5年生存率は40%で、 $1,000/\text{mm}^3$ 以下を示した症例の5年生存率は42%であり統計学的に有意差はなかったと報告している。西尾¹³⁾は癌腫の浸潤度、悪性度とリンパ球数の間には有意の相関性はなかったとしており、これは膀胱癌では感染症を伴うことが多いためとしているが著者も同感である。著者の成績でもリンパ球数と浸潤度、悪性度の間には有意の相関性は認められなかった。

6) 予後と宿主細胞性免疫能について

癌患者の予後と遅延型過敏反応、リンパ球幼若化率などの宿主細胞性免疫能との間には相関性があるといった報告が多い^{3,9,10,12,13,27)}。平井ら³⁾は28例の胃癌患者のうち3カ月以内に死亡した症例の93%、6カ月以内に死亡した症例の73%がDNCBテスト陰性であったのに対して、6カ月以上生存した症例では77%が陽性であったとしている。Catalonaら²⁸⁾は膀胱癌38例について1年生存率でDNCBテスト陽性例では74%が腫瘍の再発なく生存しているが、DNCBテスト陰性例では58%が1年以内に死亡し、10%に再発がみられたとしている。三輪ら¹¹⁾は胃癌88例について長期の検討をおこない、再発のない例でのリンパ球幼若化率の平均値は51%であったのに対し、再発例での平均値は28%と低値を示したと報告している。

著者の膀胱癌63例の36カ月予後調査について考えると、死亡例20例では再発群、非再発群に比して、DNCBテストで $P<0.01$ と陰性者の割合が多く、PPDテストおよびリンパ球幼若化率で $P<0.05$ と陰性者のしめる割合が多くなっている。またDNCBテストで陰性を示した22例中16例の72%は3年以内に死亡している。PPDテストで陰性を示した35例中17例の49%は3年以内に死亡、リンパ球幼若化率で50%以下を示した12例中7例の58%は3年以内に死亡し、リンパ球数 $1,000/\text{mm}^3$ 以下を示した8例中6例の85%は3年以内に死亡している。各種免疫学的指標で陰

性者のしめる割合を比較すると、おのおのの検査で再発群よりも非再発群での割合が低くなっている。しかしながら再発群と非再発群との間で陰性者のしめる割合に統計学的有意差は認められなかった。

結 語

著者は膀胱癌63例について細胞性免疫能という観点より腫瘍の浸潤度、悪性度、36カ月予後について検討した結果次のことがわかった。

1) 対照非癌患者22例(年齢中央値66歳)でDNCBテストは100%陽性を示した。PPDテストは72%が陽性、リンパ球幼若化率は平均値で59.9%、末梢血リンパ球数は平均値で2,101/mm³であった。

2) 癌腫の浸潤度との関係についてはDNCBテスト、PPDテスト、リンパ球幼若化率の三者とも $P < 0.01$ の有意の相関性を認めたが、末梢血リンパ球数と浸潤度の間には有意の相関性は認められなかった。

3) 癌腫の悪性度との関係についてはPPDテストおよびリンパ球幼若化率で $P < 0.01$ 、DNCBテストとは $P < 0.02$ なる有意の相関性を認めたが、末梢血リンパ球数と悪性度との間には有意の相関性は認められなかった。

4) 末梢血リンパ球数とDNCBテストは $P < 0.02$ 、末梢血リンパ球数とPPDテストは $P < 0.01$ となり、末梢血リンパ球数と遅延型過敏反応の強弱の程度とは有意の相関性が認められた。しかしながらT-cell subpopulationを現わすとされているリンパ球幼若化率についてはDNCBテストの成績との間に $P < 0.01$ と有意の相関性を認めたが、PPDテストの成績とリンパ球幼若化率との間には有意の相関性は認められなかった。

5) 36カ月予後についてみるとDNCBテストで陰性を示した22例中16例の72%は3年以内に死亡している。36カ月以内に死亡した20例では再発群、非再発群に比較してDNCBテストで $P < 0.01$ の有意差をもって陰性者のしめる割合が多くなっている。PPDテストおよびリンパ球幼若化率でも死亡群では他の2群に比して $P < 0.05$ の有意差をもって陰性者のしめる割合が多くなっている。再発群と非再発群の間には各免疫学的指標での陰性者のしめる割合に統計学的有意差は認められなかった。

以上の成績よりとくにDNCBテストは手技も簡単であり、臨床応用の点からも従来の術前の浸潤度、悪性度、予後を推定する諸検査に加えて実施すればきわめて有用であると考えられる。

本論文の要旨は第13回、第14回日本癌治療学会総会および第28回日本泌尿器科学会西日本連合地方会において発表した。御指導と御校閲をいただきました恩師酒徳治三郎教授に深謝するとともに研究に御協力いただきました桐山哲夫助教授をはじめ教職員各位に感謝致します。

文 献

- 1) Catalona, W. J.,: Corelationships among host immunocompetence, tumor stage, tumor grade and vascular permeation in transitional carcinoma. *J. Urol.*, **110**: 526~528, 1975.
- 2) Eiliver, F. R. and Morton, D. L.,: Impaired immunologic reactivity and recurrence following surgery. *Cancer*, **125**: 326~367, 1970.
- 3) 平井健清・ほか: Host defence から見た癌患者予後の検討. *臨床免疫*, **7**: 403~407, 1975.
- 4) 服部孝雄・ほか: 胃癌の免疫化学療法. *癌と化学療法*. **2**: 407~415, 1975.
- 5) Jewett, H. T., and Strong, G. H.,: Infiltrating carcinoma of the bladder: relation of depth of penetration of the bladder wall to incidence of local extension and metastasis. *J. Urol.*, **55**: 366~372, 1946.
- 6) Marshall, V.F.: The choice of surgical therapy for epithelial neoplasmas of the urinary bladder. *Brit. J. Urol.*, **29**: 228~231, 1922.
- 7) Leopold, G. K.,: Tumor of urinary bladder. *Armed Forces Institute of Pathology*. Washington. D. C., 1975.
- 8) 設楽篤幸: DNBCB 皮膚試験. *臨床皮膚*, **27**: 950, 1973.
- 9) 山本憲男・ほか: DNBCB 皮膚試験による膀胱癌の浸潤度の検討. *癌の臨床*, **22**: 1,356~1,360, 1970.
- 10) 岩森 茂・ほか: 癌患者における「ツベルクリン」反応の推移. *臨床免疫*, **1**: 705~713, 1970.
- 11) 三輪怒昭・ほか: 癌患者におけるリンパ球幼若化率の手術前後および再発による変動. *医学のあゆみ*, **89**: 328~329, 1974.
- 12) 川崎 汎: 婦人科悪性腫瘍における細胞性免疫能と予後に関する研究. *日癌治*, **11**: 25~33, 1976.
- 13) 西尾正一: 膀胱癌患者の細胞性免疫能に関する研究. *日泌会誌*, **67**: 589~600, 1976.
- 14) 森永 修: 膀胱腫瘍患者の免疫能. *日泌尿会誌*, **69**: 188~196, 1978.
- 15) 川上保雄: 免疫抑制剤としての副腎皮質ステロイド. *総合臨床*, **19**: 1,499~1,505, 1970.
- 16) 谷奥喜平: アレルギー性接触性皮膚炎の発生機序

- 知見補遺. 日皮会誌, **82**: 586~607, 1972.
- 17) 清水正之: アレルギー性接触性皮膚炎の反応惹起時における組織内 DNCB 分布について. 日皮会誌, **84**: 315~321, 1974.
 - 18) 岡本竹春: DNCB 接触過敏症におけるリンパ節細胞の幼若化現象に関する実験的研究. 日皮会誌, **83**: 173~178, 1973.
 - 19) 森川 茂: 遅延型アレルギー発現におけるリンパ球. 臨床免疫, **7**: 437~445, 1975.
 - 20) Catalona, W. J. et al.: Abnormality of cell-mediated immunocompetence in genitourinary cancer. *J. Urol.*, **111**: 229~233, 1974.
 - 21) 田久保浩: DNCB 反応について. 臨皮, **24**: 1,165~1,169, 1970.
 - 22) Jondal, M. and Holm, G., Surface marker on human T and B lymphocytes. *J. Exp. Med.*, **136**: 207~215, 1972.
 - 23) Catalona, W. J. et al.: Lymphocyte stimulation in urologic cancer patients. *J. Urol.*, **112**: 373~377, 1974.
 - 24) Catalona, W. J. et al.: T lymphocyte in bladder and prostatic cancer patients. *J. Urol.*, **112**: 378~382, 1974.
 - 25) Riesco, A.: Five-year cancer cure: Relation to total amount of peripheral lymphocytes and neutrophils. *Cancer*, **25**: 135~140, 1970.
 - 26) Amin, M. and Lich, R., Jr.: Lymphocytes and bladder cancer. *J. Urol.*, **111**: 165~169, 1974.
 - 27) 宮本 広・ほか: 肺癌患者の遅延型皮膚過敏反応. 癌と化学療法, **5**: 99~108, 1978.
 - 28) Catalona, W. J. et al.: Prognostic value of host immunocompetence in urologic cancer patients. *J. Urol.*, **114**: 922~926, 1975.

(1978年3月24日受付)

訂正: Table 4 の Totar を Total に訂正します.